RECHERCHES

CHIMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

SUR

LA FÈVE DU CALABAR

RECHERCHES

CHIMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

SUR LA

FÈVE DU CALABAR

THÈSE

SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PAR

Le Dr Amédée VÉE

Pharmacien de 1re Classe

Licencié ès Sciences physiques

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND

PARIS

ADRIEN DELAHAYE, LIBRAIRE-ÉDITEUR

PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1865

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE.

RECHERCHES CHIMIQUES.

Résultats des travaux antérieurs. 7
Procédé d'analyse. 11
Propriétés de l'ésérine. 13

DEUXIÈME PARTIE.

RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES.

Action sur la pupille 17
Expériences sur les animaux. 21
Effets de l'ésérine sur l'homme 30
Résumé général et conclusions 33

RECHERCHES

CHIMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

SUR

LA FÈVE DU CALABAR

PREMIÈRE PARTIE.

RECHERCHES CHIMIQUES.

Résultats des travaux antérieurs. — Introduite en Europe depuis quelques années seulement, la fève d'épreuve du Calabar (semence du *physostigma venenosum*) est restée pendant longtemps trop rare pour qu'on pût la considérer autrement que comme un objet de curiosité scientifique. Ce que les vagues récits des missionnaires anglais, et les expériences de M. Christison avaient fait connaître de ses propriétés physiologiques, était certainement de nature à provoquer de nouvelles recherches. Plusieurs années s'écoulèrent cependant avant que M. Fraser, publiant son intéressante monographie de cette curieuse semence, et faisant connaître ses propriétés antimydriatiques, donnât le signal à un ensemble de travaux trop bien connus aujourd'hui pour

qu'il y ait intérêt à les analyser. Ils nous ont donné des renseignements, sinon complets, au moins satisfaisants, sur l'origine, les caractères botaniques et les propriétés physiologiques de l'agent nouvellement acquis à la thérapeutique ; enfin, des accidents répétés et quelquefois funestes, sont venus augmenter l'intérêt qui s'attache à son étude, en nous excitant à rechercher les moyens de les prévenir, s'il est possible, de les reconnaître, et de les combattre, si l'occasion s'en présente, ou même d'instituer des recherches toxicologiques si le poison doit, par malheur, faire encore des victimes.

Un seul point, dans l'histoire de la fève du Calabar, est resté jusqu'à ce jour dans une grande obscurité. L'action énergique qu'elle exerce sur l'homme et sur les animaux n'a pu être expliquée par la présence d'aucun principe chimiquement défini, bien que les expérimentateurs n'aient pas manqué de diriger leur attention sur cet intéressant côté de la question. La première supposition que l'on a dû former, c'est que la matière active devait être un alcaloïde ; telle a été la pensée de M. Christison, qui a fait un essai d'analyse sur la petite quantité de matière dont il pouvait disposer : « Tout ce que je sais, dit-il (1), c'est que cette semence, comme toutes celles de la même famille, contient beaucoup d'amidon et de légumine, matières inertes, et un tiers pour cent d'huile fixe, probablement inerte aussi ; que ses propriétés actives peuvent être concentrées dans un extrait alcoolique dont on obtient 2,7 pour cent, et que cet extrait ne donne pas d'alcaloïde par la plus simple des méthodes ordinaires d'analyse. » Après M. Christison, les chimistes anglais n'ont pas cessé de s'occuper de la fève du Calabar sans obtenir de résultats saillants. Leur principale préoccupation a été de déterminer les formes pharmaceutiques les plus avantageuses pour les diverses applications thérapeu-

(1). Voyez Dan. Hanbury. *Pharmaceut. Journ.* Juin 1863.

tiques. Ils s'accordent à repousser l'extrait aqueux, et n'emploient que la teinture ou l'extrait alcoolique, soit à l'état sirupeux, soit mélangé à la glycérine, soit imprégnant du papier, selon les indications de M. Streatfield.

M. Daniel Hanbury (*loc. cit.*) dit qu'on obtient 2,3 pour cent d'extrait en employant l'alcool froid, et 2,2 pour cent, en plus de la première quantité, en répétant le traitement par l'alcool bouillant. La fève, ainsi épuisée, conservait encore des propriétés toxiques assez marquées. Le même auteur a cependant reconnu, dans des expériences ultérieures, que l'alcool, employé en quantité suffisante, dépouille complétement la semence pulvérisée de la matière vénéneuse : il a pu nourrir des rats pendant plusieurs jours avec le résidu de l'opération, sans qu'ils en aient souffert (1).

Enfin, M. B. Edwards, de Liverpool, ayant été chargé d'analyser les organes du malheureux enfant, qui, seul entre soixante, a succombé aux accidents produits par l'ingestion de quelques semences, a fait sur les réactions de l'extrait de fève du Calabar une étude intéressante dont j'aurai plus tard occasion de rappeler les résultats. J'extrairai immédiatement les lignes suivantes d'une communication adressée par le même chimiste à la conférence pharmaceutique de Bath (2) :

« La fève du Calabar, décortiquée, donne trente pour cent de spermoderme, et soixante-dix pour cent d'amande blanche; épuisée par trois fois environ son poids d'alcool rectifié bouillant, elle fournit cinq à six pour cent d'un extrait alcoolique qui, par l'évaporation, se sépare en deux liquides miscible avec le chloroforme, mais soluble seulement dans l'éther. L'extrait alcoolique desséché donne avec l'eau une émulsion de couleur blanche qui devient rose par l'exposition à l'air et à la lumière.

(1) *The Lancet*, 1863, t. II, p. 549.

(2) *Pharmaceut. Journ.* Novembre 1864.

» Les cellules du spermoderme donnent des coupes intéressantes, tandis que l'amande est formée de tissu cellulaire lâche, contenant de très-gros granules de matière amylacée. (1) » M. B. Edwards insiste ensuite sur les colorations très-variées que prend l'amande sous l'action des réactifs, et annonce en terminant la continuation de ses recherches.

L'état de la question en Angleterre me paraît être aujourd'hui ce qu'il était en décembre 1863, époque à laquelle M. Ernest Hart écrivait (2) :

« Il semble difficile de dire quelle est la nature du principe actif. La fève ne le cède pas aux liqueurs acides, et cette circonstance a fait supposer au Dr Squire que ce n'est probablement pas un alcaloïde : quelqu'un de ses sels serait probablement soluble dans l'eau, et les solutions aqueuses de la fève du Calabar sont inertes. Cela rend probable que ce principe actif est un corps de la nature de la santonine ou de la pipérine, neutre ou légèrement acide, peut-être même une résine.

En France, M. Réveil est le seul chimiste qui ait examiné la fève du Calabar (3). Nous lui devons d'utiles renseignements sur les proportions d'extrait que peuvent fournir séparément l'épisperme et l'amande, et sur la valeur comparée de ces extraits. L'amande lui a donné une quantité d'extrait alcoolique représentant 2,666 pour cent du poids total de la

(1) La forme ordinaire de ces grains d'amidon est un ovale allongé ; ils sont souvent réniformes, ou semblables à des parallélogrammes arrondis. Leur bord est le plus souvent régulier, mais quelquefois il est dentelé. La surface porte, dans la majorité des cas, une ligne centrale dans le sens du grand axe, entourée de cercles concentriques ; mais souvent cette ligne est remplacée par un espace obscur contenant des granules amorphes. On a vu des lignes obscures s'étendre en forme de rayons de la ligne ou du vide central jusqu'au voisinage de la circonférence, semblables à des fentes radiées sur une sphère transparente (Fraser).

(2) *The Lancet.*

(3) *Annuaire pharmaceutique.* 1864, p. 204.

graine, et l'épisperme 0,17 pour cent, soit en tout 2,836 pour cent. L'extrait de l'amande est très-actif, celui de l'épisperme l'est beaucoup moins. L'extrait aqueux de la poudre, épuisée par l'alcool concentré, contracte encore légèrement la pupille. M. Réveil pense que les fèves du Calabar renferment un alcaloïde, mais il ne l'a pas isolé.

Cette opinion a été corroborée par les recherches de MM. Jobst et Hesse (1). MM. Jobst et Hesse ont redissout dans l'eau l'extrait alcoolique de fève du Calabar, traité cette dissolution par l'acétate de plomb neutre, puis par l'acétate de plomb basique. L'excès de plomb a été précipité par l'hydrogène sulfuré, la liqueur évaporée au bain-marie, le résidu repris par l'alcool. Cette dernière dissolution alcoolique abandonna par l'évaporation un résidu rouge, qui était l'acétate d'un alcaloïde : la physostigmine (2).

C'est une matière amorphe, d'un jaune brunâtre, se déposant de ses dissolvants sous la forme de gouttes huileuses, assez soluble dans l'ammoniaque, le carbonate de soude, la soude, l'éther, la benzine et l'alcool, moins soluble dans l'eau froide. Ses dissolutions dans les acides sont ordinairement d'un rouge foncé, quelquefois d'un bleu intense. Elles précipitent par le tannin, le bi-chlorure de platine, le chlorure d'or, le bi-chlorure de mercure.

Procédé d'analyse.—Les caractères attribués par MM. Jobst

(1) *Annalen der chemie und pharmacie*, t. CXIX, p. 115; en extrait dans le *Journal de pharmacie*. Mars 1864.

(2) Pour obtenir la physostigmine, on peut dissoudre l'extrait dans l'eau chaude, ajouter assez de magnésie pour que la réaction acide disparaisse, et que la couleur du mélange devienne brune ; évaporer à une douce chaleur, et enlever le résidu encore humide à l'aide de papier à filtrer blanc que l'on introduit ensuite dans un flacon où on le lave à l'éther jusqu'à ce qu'il ait presque entièrement perdu sa couleur brune. La dissolution éthérée est ensuite agitée avec quelques gouttes d'acide sulfurique très-étendu. Il se forme deux couches dans le liquide; on sépare, à l'aide d'une pipette, la couche inférieure qui est d'un rouge foncé : c'est une dissolution de sulfate de physostigmine. Ce sel, obtenu par l'évaporation, décomposé par la magnésie et lavé à l'éther, lui abandonne la physostigmine.

et Hesse à la physostigmine suffisent pour démontrer que c'est une substance impure ou altérée. Ces chimistes n'ont pu résoudre le problème qu'ils avaient abordé. J'ai pensé que la solution pourrait en être trouvée, à la condition de prendre certaines précautions qui paraissaient avoir été négligées dans les recherches antérieures. En conservant l'hypothèse de l'existence d'un alcaloïde vénéneux dans la fève du Calabar, cet alcaloïde pouvait être assez soluble dans l'eau pour ne pas être obtenu par précipitation, ou assez altérable pour être rapidement détruit par l'action des réactifs, de l'air, de l'eau, de la chaleur. Pour mettre la matière cherchée à l'abri de ces influences destructives, il n'était pas besoin de combiner un nouveau procédé d'extraction. Celui auquel M. Stas a attaché son nom présente toutes les garanties de sécurité désirables, et il pouvait être intéressant d'en tenter l'application à une substance végétale, bien qu'il ait été réservé jusqu'à ce jour pour les recherches toxicologiques. En l'employant, on ne pouvait craindre un insuccès que dans le cas où l'on aurait eu affaire à un alcaloïde absolument insoluble dans l'éther. L'expérience a justifié ces prévisions, en démontrant dans la fève du Calabar la présence d'une substance cristallisable à réaction alcaline, l'*ésérine* (1). L'exposé de ses caractères chimiques et de ses propriétés physiologiques sera le sujet de cette thèse.

Comme, dans la fève du Calabar, les cotylédons constituent la partie la plus vénéneuse, tandis que l'épisperme est presque inerte, il semble au premier abord qu'il peut être utile de rejeter cette enveloppe avant de tenter l'extraction de la matière active. L'expérience a montré cependant, dans le cours des essais préliminaires, que la com-

(1) Les nègres de la côte du vieux Calabar donnent à la fève d'epreuve le nom d'éséré. Il m'a paru convenable de faire dériver de ce mot le nom de la matière nouvelle, plutôt que de l'emprunter à un nom géographique, ou à la dénomination du genre botanique, dans lequel on comprendra peut-être plus tard des espèces qui ne contiendront pas le même principe actif.

plète séparation en est très-difficilement praticable sur des quantités un peu grandes de fèves, et que sa présence ne gêne pas dans le cours des opérations, malgré la grande quantité de matière colorante qui y est contenue. La semence a donc été pulvérisée presque sans résidu, et épuisée par l'alcool bouillant. Les liqueurs distillées ont laissé un extrait que l'on a broyé avec une petite quantité d'acide tartrique et repris par l'eau. Cette dissolution, sursaturée par le bi-carbonate de potasse, et agitée avec de l'éther, lui a cédé l'ésérine qui s'est déposée par l'évaporation du dissolvant.

L'ésérine, ainsi préparée, est mélangée de matières étrangères et ne cristallise ordinairement pas du premier coup; il suffit quelquefois, pour déterminer la cristallisation, de la redissoudre dans l'éther qu'on laisse ensuite évaporer spontanément. On peut aussi la reprendre par l'eau acidulée, précipiter la dissolution par l'acétate de plomb, filtrer, ajouter un excès de bi-carbonate de potasse, filtrer encore, et opérer une dernière fois l'extraction par l'éther. On obtient alors des croûtes cristallines tapissant les parois de la capsule où l'évaporation s'est faite. Pour les transformer en cristaux isolés, il faut les redissoudre dans une petite quantité d'eau acidulée, et y verser un peu d'une dissolution concentrée de bi-carbonate de potasse. Dans ces conditions, on voit se précipiter de suite, ou après quelques instants, des lamelles brillantes qui doivent être recueillies, lavées, et séchées aussi rapidement que possible.

Propriétés de l'ésérine. — L'ésérine pure est incolore, mais en raison de sa grande altérabilité au contact de l'air et d'une eau-mère alcaline, il est très-difficile de l'obtenir sans une teinte rosée. Ses cristaux sont des lames minces, de forme rhombique, parfaitement régulière, ou altérée par des modifications sur les angles obtus. Examinés au microscope, ils se colorent dans la lumière polarisée. Ils fondent à 69°, et

commencent à se décomposer à une température inférieure à 150°. Si on les chauffe au contact de l'air, ils s'enflamment et brûlent sans laisser de résidu. L'éther et le chloroforme les dissolvent facilement, l'alcool mieux encore; l'eau n'en prend que fort peu. La solubilité de l'ésérine dans l'eau est cependant assez grande pour qu'on ne puisse pas la précipiter par les alcalis dans des liqueurs étendues. Sa dissolution aqueuse bleuit le tournesol; exposée à l'air, elle s'altère et se colore en rouge.

Les acides dissolvent l'ésérine et sont neutralisés par elle. Les sels ainsi produits sont pour la plupart solubles dans l'eau. Le défaut de matière n'a pas permis d'en entreprendre l'étude. Leurs dissolutions sont beaucoup plus stables que celle de l'ésérine libre. Le sulfate, dans un essai fait avec une petite quantité de ce sel, a paru dévier à gauche le plan de polarisation. En dissolution dans 200 parties d'eau environ, il est précipité en blanc par le tannin, l'iodure double de mercure et de potassium, en brun par l'iodure de potassium ioduré, en jaune par le chlorure d'or. Ce dernier précipité brunit rapidement, et la liqueur surnageante reste colorée en rouge. Les alcalis libres ou carbonatés ne précipitent pas les sels d'ésérine en dissolution étendue, mais ils exercent sur eux, au contact de l'air, une action spéciale dont l'étude approfondie donnera certainement des résultats remarquables.

Lorsqu'on introduit dans une dissolution aqueuse d'ésérine, ou d'un sel d'ésérine placé au contact de l'air, un peu de potasse, de soude ou de chaux, il se produit une coloration rouge qui devient rapidement très-intense. En opérant dans un tube renversé sur le mercure, il est facile de reconnaître que l'oxygène de l'air est absorbé. La coloration rouge n'est pas permanente; sous des influences encore indéterminées, elle passe au jaune, au vert ou au bleu. L'ammoniaque paraît produire constamment une coloration jaune. Ces

liqueurs, agitées avec du chloroforme, lui cèdent la plus grande partie de leurs matières colorantes ; agitées avec de l'éther, elles le laissent incolore.

La production d'une teinte rouge, lorsqu'on traite l'extrait de fève du Calabar par de la potasse, a été observée pour la première fois par M. B. Edwards, et mise à profit par ce chimiste pendant l'autopsie de Michel Russel, la victime de l'empoisonnement de Liverpool. Cette réaction peut accuser, dans une liqueur incolore, la présence de moins d'un cent millième d'ésérine. Elle se produit encore avec les carbonates alcalins et la magnésie, beaucoup plus difficilement avec les bi-carbonates. L'acide nitrique et d'autres agents oxydants, colorent l'ésérine en jaune intense.

Tel est l'ensemble des propriétés qui permettent de caractériser l'ésérine. Je suis loin de me faire illusion sur les lacunes que présente cette étude, mais j'ai dû attendre pour les combler le moment où je pourrai préparer des quantités notables de la nouvelle substance, dans un état satisfaisant de pureté. Si le procédé que j'ai décrit permet de l'extraire facilement, il n'en donne que des quantités minimes (moins d'un gramme par kilogramme de la fève qui en contient peut-être beaucoup davantage) ; il est sans doute susceptible de recevoir d'utiles perfectionnements. La fève elle-même commence à devenir un objet de commerce régulier. On peut donc espérer qu'il sera bientôt possible de déterminer la composition, la capacité de saturation de l'ésérine, d'étudier ses sels et les matières colorantes si variées dans lesquelles elle se transforme, mais j'ai dû réserver le peu que j'en possédais pour l'étude de ses propriétés physiologiques, à laquelle sont consacrées les pages suivantes.

SECONDE PARTIE.

RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES (*).

I. — Action sur la pupille.

L'action de l'ésérine sur la pupille devait attirer en premier lieu notre attention. Si elle s'exerçait dans le même sens que celle de la fève du Calabar, et avec une grande énergie, nous pouvions en effet espérer que nous étions en possession du principe actif de cette fève. Je ne veux pas dire, en employant cette expression, que le principe qui contracte la pupille doit nécessairement être le seul principe immédiat de la fève du Calabar qui soit capable d'exercer une action sur l'économie animale. Cette assertion serait tout à fait dénuée de probabilité. Je pense cependant, et j'établirai par le récit de nos expériences, que l'action de l'ésérine est semblable, par ses caractères généraux, à l'action de la fève elle-même, et qu'on peut, dès à présent, la substituer à cette dernière dans les applications à la thérapeutique, avec les avantages qui s'attachent à l'emploi des matières chimiquement définies et cristallisables.

(*) Cette partie de mon travail a été faite en collaboration avec mon ami M. le Dr Leven, que je remercie d'avoir bien voulu me prêter son utile concours.

L'observation suivante donnera une idée des modifications amenées dans la forme de la pupille, et dans les conditions de la vision, par l'absorption de l'ésérine déposée sur la conjonctive.

A 9 heures 30' du matin, l'un de nous se fait introduire entre les paupières de l'œil droit une goutte de dissolution étendue de chlorhydrate d'ésérine. A 9 heures 45', léger trouble de la vue et commencement de contraction de la pupille droite. A 10 heures 15', les effets produits sont à leur maximum. La pupille est réduite à un cercle de dimensions extrêmement petites. La vision binoculaire est à peu près impossible, mais la lecture est assez facile avec un seul œil, aussi bien avec celui qui a été touché qu'avec l'autre. Pour le premier, les objets sont seulement plus ternes, un nuage d'un beau blanc lui paraît gris; le point de la vision distincte est aussi un peu rapproché pour lui. Sentiment de tension dans le globe de l'œil droit. A 11 heures et quelques minutes, les troubles de la vision disparaissent rapidement, en même temps que la pupille commence à s'agrandir. Trois ou quatre heures après le début de l'expérience, la différence de diamètre entre les deux pupilles n'est plus considérable, mais elle est encore sensible le lendemain. La pupille de l'œil droit n'a jamais perdu la propriété d'osciller par suite des variations dans l'intensité de la lumière.

La même expérience a été faite un grand nombre de fois avec succès, chez l'homme et chez les animaux. La contraction de la pupille s'est constamment produite sous l'influence de l'ésérine déposée sur la conjonctive. Nous n'avons trouvé d'exception à cette règle que dans un cas où, introduisant par l'absorption conjonctivale, dans la circulation d'un animal de petite taille, une dose toxique d'ésérine, nous avons vu se produire des accidents sérieux.

Dans la plupart de nos essais, ainsi que dans ceux que plusieurs médecins ont bien voulu entreprendre, sur notre demande, la dissolution employée contenait le millième de

son poids d'ésérine à l'état de sulfate, quelquefois les deux millièmes. Ces proportions me paraissent les plus convenables ; en les employant, on obtient des effets prompts et énergiques, sans amener pour le malade de sensation pénible, ni irritation de la conjonctive, ni douleurs intra ou périorbitaires. Mais la sensibilité de la pupille à cet agent est vraiment merveilleuse. Une dissolution d'ésérine étendue au *cent millième* n'est pas encore dépourvue d'action. Nous avons vu l'instillation de quatre gouttes d'une semblable dissolution, contenant environ deux millièmes de milligramme d'ésérine, dont la plus grande partie n'a pas été absorbée, causer une contraction de la pupille qui était très-marquée au bout d'une heure.

Dans la pratique, il se présente des occasions fréquentes de dilater la pupille pour faciliter l'examen ophthalmoscopique. Malheureusement, la persistance de cette dilatation pendant plusieurs jours est une cause de gêne extrême pour les personnes qui ont dû la subir. M. Fano nous a communiqué des faits qui établissent l'utilité de l'ésérine pour combattre la mydriase artificielle. Je ne transcrirai ici qu'une de ses observations, dont les résultats concordent avec ceux que MM. Gallard et A. Dufour ont bien voulu porter à ma connaissance.

Observation. — Mme B., 53 ans, journalière, guérie d'une kératite ulcéreuse à droite. Yeux fauves ; pupilles naturellement assez petites. Le 15 novembre, à 1 heure 18', instillation à gauche de deux à trois gouttes d'une solution de sulfate d'atropine. Au bout de douze minutes, dilatation manifeste de la pupille gauche, qui ne se contracte plus sous l'influence de la lumière. A 1 heure 35', la dilatation augmente. A 1 heure 42', elle paraît avoir acquis son maximum. Le lendemain, 16 novembre, la pupille gauche est toujours largement dilatée. Instillation de deux gouttes d'ésérine. Au bout de quarante minutes, la pupille est notablement con-

tractée. Nouvelle instillation d'ésérine. A 2 heures 40', la pupille s'est resserrée davantage. Le 17, la pupille gauche est au moins deux fois plus dilatée que la droite. A 1 heure 20', instillation de deux gouttes d'ésérine. Au bout d'une heure, la pupille a notablement diminué de diamètre. Le 18 novembre, la pupille gauche est toujours plus dilatée que la droite. A 1 heure 5', instillation de quelques gouttes d'ésérine. Au bout de 25', la pupille est devenue plus petite. Instillation nouvelle d'ésérine. A deux heures, les deux pupilles ont le même diamètre. Le 19, à 1 heure 10', la pupille gauche est un peu plus dilatée que la droite. Instillation d'une goutte d'ésérine. A deux heures, la pupille gauche est plus petite que la droite.

Toutes les fois qu'elle a été employée en dissolution suffisamment concentrée, l'ésérine a détruit la mydriase artificielle; mais, son action s'épuisant au bout de plusieurs heures, il a fallu avoir recours à de nouvelles instillations. L'influence de l'atropine se fait sentir avec une très-grande ténacité; elle peut reparaître à plusieurs reprises lorsqu'on a réussi à la masquer au moyen de l'ésérine. Semblable remarque a été faite dans des cas d'empoisonnement par la belladone traités par l'opium à l'intérieur (1).

(1) Voyez : *Dublin Medical Press,* novembre 1864. Une femme, âgée de 21 ans, avait avalé une mixture composée d'extrait de belladone, d'eau et d'un peu de glycérine, destinée à être appliquée à l'extérieur. A son entrée à l'hôpital, la face et le cou sont aussi rouges que dans la scarlatine; il n'en est pas tout à fait de même du tronc et des extrémités. La face est brûlante, tandis que les membres sont froids. Dans les deux yeux, l'iris est à peine visible. Tendance extrême à la syncope, mais pas de délire. Après l'avoir fait vomir à l'aide du sulfate de zinc, on lui donne un gramme vingt centigrammes de laudanum avec quelque peu d'eau-de-vie, et pareille dose six heures après. L'effet de cette médication sur les pupilles fut très-apparent. En 24 heures, elles revinrent presque à leurs dimensions normales; mais six heures après, elles s'étaient largement dilatées, en même temps que les autres symptômes reparaissaient..... Après quatre jours, les pupilles étaient encore dilatées, et l'accommodation ne se faisait pas. Il fallut, pour y remédier, deux applications d'extrait de la fève du Calabar délayé dans la glycérine.

En résumé, il ne me paraît pas possible de douter que ce soit à la présence de l'ésérine que la fève du Calabar doit la propriété de contracter la pupille et de rapprocher le point de la vision distincte. Les dissolutions de sels neutres d'ésérine pourront à l'avenir être substituées dans la pratique chirurgicale aux nombreuses préparations pharmaceutiques dont la fève du Calabar est la base.

II. — Expériences sur les animaux.

Les animaux sur lesquels nous avons opéré sont le cabiai, le lapin et le chien. L'ésérine a été constamment employée à l'état de sulfate ou de chlorhydrate en dissolution titrée, et introduite dans le tissu cellulaire sous-cutané à l'aide d'une petite seringue de Pravaz, soigneusement jaugée. Quelquefois, nous l'avons fait absorber par la conjonctive, en déposant sur le globe oculaire quelques gouttes de dissolution, et maintenant les paupières ouvertes jusqu'à ce que le liquide ait été complétement absorbé, ce qui ne demandait pas plus de cinq à six minutes.

Bien que les symptômes de l'empoisonnement par la fève du Calabar elle-même et par son extrait soient parfaitement connus par les descriptions que plusieurs auteurs en ont données, nous n'avons pas omis de faire des essais préalables dans lesquels nous avons employé l'extrait. C'est par l'exposé de leurs résultats que je débuterai dans ce chapitre, passant ensuite à la description de l'empoisonnement par l'ésérine, et terminant par le récit d'expériences faites avec l'ésérine et la strychnine, injectées pures ou mélangées.

Expériences avec l'extrait de fève du Calabar. — 1re Expérience. — Nous injectons à un cabiai 20 milligrammes d'extrait alcoolique délayé dans la glycérine. — Après 3', malaise évident. — 10', frémissement dans les muscles du tronc,

poil hérissé, affaiblissement du train postérieur, pas de contraction de la pupille. — 15', l'animal marche des pattes de devant, traîne celles de derrière, qui ne sont cependant pas tout à fait inertes.—35', même état, la pupille n'est pas contractée.—45', yeux très-larmoyants, pupilles non contractées dirigées en haut. Diminution de la sensibilité de l'œil ; la paralysie n'est toujours pas complète.—1 heure 5', mort.

2e Expérience. — Nous injectons dans le tissu cellulaire du ventre d'un lapin, 35 milligrammes d'extrait sirupeux.— 22', l'animal ne paraît que légèrement influencé; nouvelle injection d'extrait, en même quantité. —32', après quelques soubresauts du train de derrière, l'animal tombe sur le flanc, les pupilles se contractent des deux côtés. — 37', quelques efforts inutiles pour se relever ; un liquide filant s'échappe de la bouche ; pas de mouvements réflexes par le pincement des membres ; respiration ralentie, purement diaphragmatique. — 45', résolution complète des membres ; sensibilité de la cornée conservée, quelques mouvements fibrillaires.—Battements du cœur forts, mais lents ; les côtes sont immobiles.— 1 heure 5', convulsions générales, puis l'animal retombe dans son état d'inertie. — 3 heures 30', l'état est le même, mais les mouvements convulsifs sont continuels ; la sensibilité de la cornée est plus obscure, l'animal semble mourant ; mouvements du cœur très-lents, mouvements respiratoires insensibles, pupilles très-contractées. — 3 heures 40', mort. — Au moment de l'autopsie faite une heure après la mort, les pupilles sont restées contractées. Le cœur est large et mou ; les poumons exsangues.

Les physiologistes ont beaucoup insisté sur deux effets de la fève du Calabar : la paralysie des membres se propageant aux muscles du tronc et au cœur, la contraction de la pupille. Ils sont loin d'accorder une importance égale aux symptômes concomitants. Les deux observations qu'on vient de lire, corroborées par toutes celles que j'aurai occasion de rapporter, m'ont engagé à donner beaucoup d'attention à l'é-

tat convulsif dans lequel se sont constamment trouvés, d'une matière continue ou intermittente, la plupart des muscles chez les animaux que nous observions. Chez le cabiai de la première expérience, tous les muscles accessibles au toucher étaient animés de mouvements fibrillaires continus et intenses, rendant impossible la perception des battements du cœur. Chez le lapin de la deuxième expérience se sont produits en premier lieu des soubresauts du train de derrière, suivis, après quelques minutes, de mouvements fibrillaires auxquels ont succédé de véritables convulsions, agitant tous les membres et le cou de mouvements désordonnés, interrompus par des intervalles de repos de longueur variable, pendant lesquels les mouvements volontaires étaient impossibles, jusqu'au moment où les contractions du cœur ont complétement cessé. Quant à la contraction de la pupille, qui est constante lorsque l'extrait de la fève ou l'ésérine en dissolution étendue ont été appliqués localement, elle est loin de se produire toujours lorsque la matière toxique a été introduite dans le tissu cellulaire ou par les voies digestives. Ce résultat de nos expériences est confirmé par les relations des cas d'empoisonnements observés chez l'homme à plusieurs reprises dans le cours de l'année dernière.

Expériences faites avec l'ésérine. — 3e Expérience. — Injecté sous la peau du ventre d'un lapin un centigramme d'ésérine en dissolution dans l'acide chlorhydrique. L'animal est en pleine digestion. — Après 10', soubresauts du train de derrière; les mouvements deviennent difficiles, surtout dans les membres antérieurs; la patte de devant du côté droit, pincée fortement, ne se retire que lentement; la douleur paraît perçue; les pupilles n'ont pas varié. — 15', les quatre membres se paralysent plus complétement; la paralysie du train de derrière est plus marquée à gauche qu'à droite; on enfonce profondément une épingle dans les muscles de la patte, elle ne se retire pas; l'état convulsif devient général; un liquide

abondant s'écoule de la bouche. — 20', l'animal se renverse sur le côté gauche ; pupille réduite à 3 millimètres environ des deux côtés ; paralysie presque complète du train postérieur, moins complète du train antérieur, puis convulsions violentes dans le train antérieur, et mort. — L'autopsie est pratiquée immédiatement après la mort. A l'ouverture de l'abdomen, les mouvements vermiculaires des intestins sont peu marqués ; les reins et les organes abdominaux sont sains. — Le cœur est volumineux et mou, les ventricules sont distendus par du sang noir et fluide, les oreillettes sont vides ; les contractions de l'organe ne s'arrêtent qu'un quart d'heure après la mort ; et un quart d'heure après leur arrêt, il est encore possible d'en exciter quelques-unes par la pression. — Les poumons sont exsangues ; leur section ne laisse écouler aucun fluide. — Rien à noter dans le cerveau ni dans le cervelet ; pas d'hypérémie, pas de sérosité ventriculaire. Rien à noter dans la moelle, qui est peut-être plus pâle qu'à l'état normal.

4e Expérience. — Nous injectons à un cabiai cinq milligrammes d'ésérine. — Après 3', malaise évident. — 8', tremblement fibrillaire des muscles du tronc. — 10', paralysie des membres, surtout dans le train postérieur ; émission abondante d'urine et de matière fécale ; l'animal, piqué en diverses parties de son corps, ne crie pas ; la pupille reste à l'état normal. — 13', tremblement général intense. — 14', mouvements convulsifs, salivation, pupilles évidemment dilatées. — 17', mort. — A l'autopsie, les mouvements vermiculaires des intestins sont nuls ; le cœur ne bat plus ; il est volumineux, mou ; les poumons sont vides de sang et très-pâles ; quelques mouvements fibrillaires s'observent encore dans les muscles des membres.

5e Expérience. — Injection d'ésérine (un milligramme) dans le tissu cellulaire du flanc d'un lapin. — Après 7', l'animal paraît influencé. — 15', quelques mouvements fibrillaires dans les muscles du tronc, soubresauts des membres

postérieurs, pupilles dilatées. — 17', la paralysie augmente notablement ; l'animal est couché sur le ventre et fait de vains efforts pour se relever. — 20', pupilles notablement dilatées. Iris déformé, plus large en bas et sur les côtés qu'en haut. — 25', les pupilles sont revenues à l'état initial. — 50', état sensiblement le même. L'animal reste couché ; lorsqu'on écarte un de ses membres, il ne le ramène pas, ou le ramène lentement. La pupille n'est plus influencée. — 1 heure 10', les forces reviennent. Pupilles toujours à l'état initial.

6e Expérience. — Nous injectons cinq milligrammes d'ésérine dans le tissu cellulaire du flanc chez un chien de moyenne taille. — Après 15', il faiblit sur le train de derrière et devient tremblant. Mouvements fibrillaires dans les cuisses. Sa pupille se contracte et se dilate alternativement ; ses oscillations sont extrêmement rapides et très-étendues — 25', paralysie incomplète, surtout dans le train postérieur ; l'animal ne fait aucun mouvement ; un liquide muqueux s'écoule de sa gueule, émission abondante de matière fécale et d'urine. — 28', bave énorme ; respiration bruyante, saccadée et convulsive ; les accidents reviennent par crises séparées par des intervalles de repos. L'agitation des pupilles a cessé, elles ont repris leurs dimensions normales. — 40', violent retour des accidents. — 45', le chien se relève, tremblant, fait quelques pas et retombe. — 50', il paraît, contre toute attente, en voie de rétablissement. Cependant la démarche est encore difficile, et la respiration s'embarrasse de temps en temps. — 1 heure 20', le rétablissement paraît complet.

7e Expérience. — Un chien de même taille que le précédent reçoit par la même voie dix milligrammes d'ésérine. — 15' après, sa démarche est gênée, chancelante, un peu de bave s'écoule de sa gueule. — 20', aggravation de la paralysie ; érections. Pupilles largement dilatées. Émission abondante de matière fécale. — 28', tremblement musculaire général et intense. Vains efforts pour se relever, pupilles

énormes, bave abondante. — 30', l'animal est couché sur le flanc, les membres agités de mouvements continuels, une bave spumeuse et épaisse à la gueule, les pupilles très-dilatées. Les mouvements convulsifs s'interrompent, laissant les membres flaccides, mais pour reprendre bientôt. — Râle trachéal avec écume épaisse. — Mort en 45'. — Au moment de l'autopsie, qui est faite presque immédiatement, les pupilles restent largement dilatées. Les poumons sont très-pâles. Le cœur large, très-flasque, renferme du sang noir et liquide dans les deux ventricules (1).

Les remarques faites au sujet de l'empoisonnement par l'extrait de fèves s'appliquent aux expériences faites avec l'ésérine. Quelques-uns des symptômes observés chez les chiens me paraissent devoir attirer l'attention : ce sont, chez l'un, les oscillations rapides et convulsives, chez l'autre, la dilatation considérable de la pupille; chez les deux, la gêne extrême de la respiration qui se fait d'une manière saccadée, convulsive, avec épanchement d'une bave épaisse et spumeuse.

(1) Comme point de comparaison, je transcris ici la description donnée par M. Fraser, des symptômes observés pendant les épreuves judiciaires faites au moyen de l'*ésére* sur la côte du Calabar. « Lorsque l'épreuve se termine par la mort, les symptômes se succèdent dans l'ordre suivant, autant qu'on peut en juger par le rapport de témoins qui ne sont pas médecins. Le patient n'éprouve aucune sensation pendant dix minutes environ après le commencement de l'épreuve. Il devient alors altéré. Le symptôme s'accroît peu à peu et devient si pénible que le nègre perd son stoïcisme naturel au point de se débattre violemment, et de supplier les assistants de lui donner de l'eau. Bientôt, il perd le pouvoir d'avaler; du mucus s'échappe de sa bouche, des convulsions et des secousses agitent ses muscles, surtout ceux du dos, et il meurt, ordinairement trente minutes après le commencement de l'épreuve. Pendant toute sa durée, les victimes conservent leur connaissance complète, comme le démontrent le sens et la justesse de leurs remarques. Ils peuvent parler jusqu'au moment de leur mort, bien longtemps après que la déglutition est devenue impossible. Lorsque l'épreuve doit avoir une issue favorable, des nausées se produisent, et sont bientôt suivies de vomissements; l'innocence de l'accusé est alors proclamée. Le malaise disparaît rapidement ; la céphalalgie est le seul symptôme qui persiste jusqu'à la fin de la journée. »

Expériences avec l'ésérine absorbée par la conjonctive. — Nous avons profité de la solubilité des combinaisons salines de l'ésérine pour introduire cette base dans la circulation par l'absorption conjonctivale. Nous avons eu à étudier : 1° l'effet local sur l'œil imprégné ; 2° les effets généraux. Il est remarquable que l'effet local a manqué dans la 9e expérience. Dans les deux autres, il s'est produit après les effets généraux. Ces derniers n'ont pas différé, comme on pouvait s'y attendre, des symptômes observés dans les précédents essais.

8e Expérience. — Nous déposons sur l'œil droit d'un lapin cinq gouttes de dissolution, contenant environ quatre milligrammes d'ésérine. — Après 15', la pupille ne s'est pas encore contractée. — 20', le train postérieur s'affaiblit, la pupille droite se contracte ensuite très-fortement, la paralysie fait des progrès au point que les membres antérieurs conservent seuls la faculté de faire quelques mouvements. — 35', faibles mouvements convulsifs dans les membres antérieurs. — 1 heure, la pupille droite est seule contractée, les mouvements du train postérieur sont plus faciles. — A partir de ce moment, l'amélioration devient progressive.

9e Expérience.—Nous déposons 1 milligramme 3 dixièmes d'ésérine en dissolution sur l'œil gauche d'un cabiai. — En 15', faiblesse du train postérieur. Point de contraction dans la pupille. — 25', mouvements fibrillaires généraux, l'animal reste couché sur le ventre, pas de contraction de la pupille. — 35', respiration saccadée. — L'état reste le même pendant deux heures, puis le rétablissement se prononce. — Les pupilles ne se sont contractées en aucun moment de l'expérience.

10e Expérience. — Nous déposons sur l'œil gauche d'un cabiai environ deux milligrammes d'ésérine. — En 6', commencement de paralysie du train postérieur, pas de contraction de la pupille. — 10', soubresauts du train de derrière, pas de contraction de la pupille, émission de matières fécales. — 13', mouvements fibrillaires dans les muscles du

tronc, rien du côté de la pupille. — 17', aucune contraction des pupilles; l'œil droit est touché avec une petite quantité de dissolution d'ésérine. — 30', la respiration devient saccadée, pas de contraction des pupilles. — 35', les deux pupilles sont contractées, et en même temps déformées, de telle sorte que l'iris paraît plus large en bas qu'en haut. — 40', mort.

Expériences comparatives avec la strychnine et l'ésérine (1). — La fève du Calabar produit une détente générale. la strychnine une surexcitation violente du système musculaire. Cet antagonisme de propriétés a pu faire supposer un moment que ces deux substances pourraient bien être le contre-poison l'une de l'autre. Les résultats d'une expérience de M. Fraser dans laquelle il administra à un même animal, d'abord de la strychnine, puis de l'extrait de fève du Calabar, lorsque les effets de la strychnine commencèrent à se manifester, ne sont pas favorables à cette hypothèse. La grande facilité de dosage que nous donnait l'emploi d'une matière cristalline nous a engagés à la reprendre. Nous avons d'abord injecté la strychnine seule à des animaux de l'espèce de ceux sur lesquels nous voulions opérer, pour nous rendre compte de leur sensibilité à ce poison énergique. Après avoir ainsi déterminé autant qu'il était possible le rapport des pouvoirs toxiques de la strychnine et de l'ésérine, que nous estimons pouvoir représenter (seulement pour fixer les idées, et sans

(1) Bien que nous connussions la résistance des rongeurs à l'empoisonnement par l'atropine, nous avons fait plusieurs injections sous-cutanées de cette base chez le cabiai et le lapin, dans l'espérance de déterminer l'apparition de quelques symptômes, et d'observer ensuite les modifications qu'ils pourraient éprouver sous l'influence de l'ésérine. Le temps nous a manqué pour poursuivre ces expériences. La dose la plus forte d'atropine (quinze milligr.) que nous avons injectée à un lapin de petite taille n'a rien produit d'apparent que la dilatation des pupilles. Il est remarquable que la pupille de ces animaux subit facilement les effets du poison, tandis que l'ensemble de leur organisme en reste indemne.

a voir la moindre prétention à introduire les mathématiques dans un pareil sujet) par 3/2, il nous a été possible de faire entrer dans la circulation d'un même animal des quantités équivalentes des deux matières. La terminaison fatale a été plutôt accélérée que retardée. L'ésérine change seulement le caractère des convulsions produites par la strychnine, et elle diminue la rigidité du cœur et des muscles. Voici le récit abrégé de quelques-unes de nos expériences.

11e Expérience. — Nous injectons à un cabiai deux milligrammes de strychnine. — Cinq minutes après, il est devenu très-excitable, tressaille au moindre bruit et au contact du souffle. — 7', violente attaque tétanique qui dure quatre minutes et se termine par la mort. Autopsie : le cerveau et la moelle sont pâles, le cœur vide et très-dur, les poumons noirâtres, leur coupe laisse suinter du sang.

12e Expérience. — On injecte à un lapin deux milligrammes d'ésérine, et, six minutes après, un milligramme de strychnine. Trois minutes après l'injection de la strychnine survient une attaque convulsive qui se termine presque immédiatement par la mort; peu de temps après la mort, les pupilles se contractent fortement, les membres restent souples. Autopsie faite une demi-heure après la mort : les pupilles se sont un peu dilatées, les membres ont pris de la rigidité. Poumons pâles et rétractés. — Cœur assez mou, un peu de sang liquide dans le ventricule gauche, caillot noir dans le ventricule droit.

13e Expérience.—Nous injectons à un chien de moyenne taille 5 milligrammes d'ésérine, et, huit minutes après, 3 milligrammes de strychnine. Quatre minutes après cette dernière injection, le chien devient tremblant. Il se réfugie dans un coin et s'y couche. — 13', il bave et fait le mouvement de lapper; puis surviennent des convulsions générales, mouvements désordonnés avec peu de raideur tétanique qui cessent bientôt. Les mouvements respiratoires deviennent plus rares et s'accompagnent d'une large ouverture

de la gueule, et l'animal meurt. A ce moment, les pupilles sont restées dans leur état initial. Les membres ont conservé leur souplesse. Autopsie : les poumons sont rétractés et pâles. Le cœur est mou, distendu par des caillots noirs.

III. — Effets de l'ésérine sur l'homme.

La connaissance exacte des effets que produit sur l'homme une substance toxique ne peut provenir que de deux sources : de l'expérimentation clinique, ou d'épreuves volontaires, pour ne pas parler des accidents qui nous ont heureusement été épargnés. La rareté des cas dans lesquels il est permis d'expérimenter la fève du Calabar ou son principe actif ne nous a pas permis d'obtenir des résultats saillants de l'expérimentation clinique. Je mentionnerai cependant une femme âgée, atteinte de contracture des extrémités inférieures, probablement causée par une altération de la moelle, qui, après avoir reçu dans le tissu cellulaire de la cuisse un seul milligramme d'ésérine à l'état de sulfate, donné dans l'espoir d'en détendre les muscles, fut prise, au bout d'une demi-heure, de vomissements et d'un état de malaise rapidement dissipé.

L'un de nous, dans le but de savoir quelle est la dose minima d'ésérine que peut absorber un adulte sans s'exposer à voir survenir des phénomènes d'intolérance, a pris pendant plusieurs jours des doses croissantes du médicament en commençant par un milligramme, soit un centimètre cube de dissolution au millième (à l'état de sulfate). L'ésérine fut parfaitement supportée jusqu'à trois milligrammes. La dose de quatre milligrammes produisit un malaise profond, accompagné de nausées, mais sans faiblesse musculaire. Des deux faits que je viens de citer, on peut conclure qu'on ne doit pas administrer d'emblée à un adulte plus de trois à quatre milligrammes d'ésérine à la fois, en solution

ou en granules, et plus d'un milligramme par la méthode hypodermique.

M. Gubler a bien voulu me donner communication d'une intéressante observation, due à un élève de son service, qui s'est fait lui-même le sujet d'une expérience très-hardie.

Observation. — M. L., externe du service de M. Gubler, désirant expérimenter sur lui-même les effets de l'ésérine, prend le 24 janvier 1865 deux milligrammes de cet alcaloïde, en dissolution dans l'eau, à l'état de sulfate. Il n'éprouve aucun malaise, et déjeune une heure après comme d'habitude.

Le lendemain, 25 janvier, il prend, vers neuf heures et demie du matin, une dose beaucoup plus forte, un centigramme d'ésérine en dissolution. Pas d'effet immédiat : en traversant la place de la Concorde, M. L. ressent une grande pesanteur de tête. Il lisait en marchant; en quelques instants, les caractères de son livre deviennent illisibles. La tête lui tourne, il lui prend des nausées, et il éprouve surtout une grande faiblesse musculaire. Il n'a ni sensation de chaleur à l'estomac, ni accélération du pouls. En cinq minutes, ces phénomenes augmentent d'intensité. La faiblesse musculaire est telle qu'il est obligé de s'appuyer sur le parapet du quai pour ne pas tomber. Chaque fois qu'il regarde devant lui, il est pris de vertige et de nausées, et sa vue se trouble; si au contraire il dirige ses regards vers la terre, il n'éprouve plus les mêmes sensations et la vue devient plus nette. Il parvient avec peine à gagner le jardin des Tuileries afin de se reposer sur un banc; de temps en temps, il est obligé de s'appuyer contre un arbre à cause du trouble de la vue. Pour lui, ce trouble est une sensation propre, *sui generis*, qui n'est pas comparable à celle qu'il a ressentie, lorsque dans des expériences antérieures, il a pris de la belladone ou de l'opium.

Vers dix heures et un quart, vomissement d'une certaine quantité de dissolution d'ésérine, d'abord, puis de bile. La

pesanteur de tête continue, mais il n'existe ni céphalalgie proprement dite, ni trouble de l'audition. — Pas de sueur. — Peau froide et sèche. — Pouls à 56°. — Depuis que M. L. a pu s'asseoir, les vertiges sont moins fréquents. Cependant, il ne peut toujours pas distinguer ce qui se passe devant lui, quoiqu'il perçoive les couleurs des objets placés à une grande distance. Cet état dure jusqu'à onze heures et demie. Plusieurs fois il essaye de se lever et de marcher, mais il est repris de vomissements, et la faiblesse musculaire est considérable. Enfin, vers midi moins un quart, il sent ses forces revenir, la vue est plus nette, les nausées sont moins fréquentes, et à midi, il peut quitter le jardin des Tuileries. Il se regarde alors dans une glace et constate que ses pupilles sont très-difficiles à reconnaître, tant elles sont contractées. La face est très-pâle, et de temps à autre surviennent encore quelques nausées que fait disparaître une petite dose de sirop diacode. A une heure de l'après-midi, le rétablissement est si complet que l'appétit est revenu.

Ce récit n'a pas besoin de commentaire ; les troubles des différentes fonctions y sont parfaitement accusés ; je ferai seulement remarquer la rapidité avec laquelle le rétablissement s'est effectué. C'est là un des caractères de l'empoisonnement par l'ésérine. Son élimination complète paraît se faire très-facilement; aussi ne produit-elle aucun symptôme appréciable, quand on la donne en quantité relativement considérable, dix milligrammes, par exemple, dans les vingt-quatre heures, mais à dose fractionnée. Il semble jusqu'à présent qu'on n'ait pas à redouter avec elle l'accumulation des doses. Peut-être faut-il en conclure que, pour obtenir de bons résultats de son emploi en thérapeutique, pour réagir sur le système musculaire ou sur la circulation, on ne devra pas fractionner les doses, tout en ayant soin de ne les augmenter qu'avec une prudente lenteur.

RÉSUMÉ GÉNÉRAL ET CONCLUSIONS.

On peut extraire de la fève du Calabar une matière cristallisable, douée de propriétés basiques, l'*ésérine*.

L'ésérine, en dissolution étendue, instillée entre les paupières, contracte la pupille avec une très-grande énergie, et produit les troubles de la vision obtenus jusqu'à présent avec les préparations de la fève du Calabar.

Injectée dans le tissu cellulaire des animaux, elle produit tous les symptômes de l'empoisonnement par la fève du Calabar : perte des mouvements volontaires, effet cathartique, résolution musculaire alternant avec des mouvements convulsifs dans les muscles des membres et du tronc, ralentissement de la circulation, gêne extrême de la respiration et mort. Dans ces cas d'empoisonnement, la contraction de la pupille est loin d'être constante. A l'autopsie, on trouve les poumons exsangues, le cœur est mou et plus ou moins rempli de sang noir.

L'ésérine, absorbée par la conjonctive, peut amener la mort. L'apparition des symptômes d'empoisonnement précède alors la contraction de la pupille. Dans une expérience, on a vu la contraction de la pupille faire complétement défaut, même dans l'œil qui avait servi de voie d'introduction au poison.

L'ésérine n'est pas le contre-poison de la strychnine. Injectée en même temps que cette dernière, elle change seulement les symptômes de l'empoisonnement et les résultats de l'autopsie, sans retarder la mort.

L'injection d'un milligramme d'ésérine dans le tissu cellulaire, ou l'introduction dans l'estomac de quatre milligrammes de cette substance, peuvent amener chez l'homme adulte des symptômes d'intolérance; à dose plus élevée, elle produit des accidents sérieux.

Paris.—Typ. Félix Malteste et Cie, rue des Deux-Portes-Saint-Sauveur, 22.